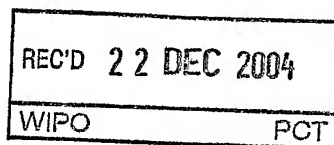


ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ



ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ
ПРОМЫШЛЕННОЙ СОБСТВЕННОСТИ

Бережковская наб., 30, корп. 1, Москва, Г-59, ГСП-5, 123995
Телефон 240 60 15. Телекс 114818 ПДЧ. Факс 243 33 37



Наш № 20/12-726

“17” ноября 2004 г.

СПРАВКА

Федеральный институт промышленной собственности (далее – Институт) настоящим удостоверяет, что приложенные материалы являются точным воспроизведением первоначального описания, формулы, реферата и чертежей (если имеются) заявки № 2004128635 на выдачу патента на изобретение, поданной в Институт в сентябре месяце 27 дня 2004 года (27.09.2004).

Название изобретения:

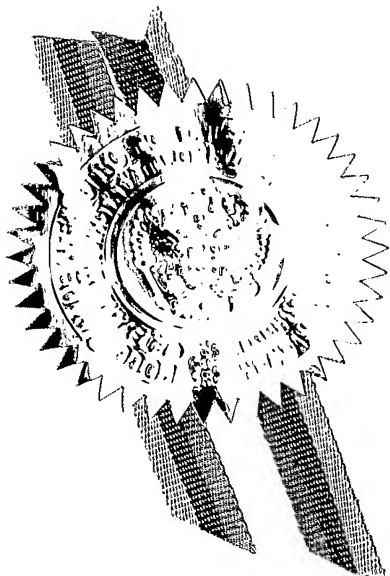
Фармацевтическая противогерпетическая
композиция

Заявитель:

ООО «РусГен»
МУСАЕВА Адиля Рафик кызы

Действительные авторы:

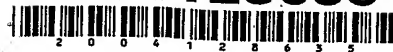
БАРИНСКИЙ Игорь Феликсович
ЛАЗАРЕНКО Алла Арнольдовна
МУСАЕВА Адиля Рафик кызы
ПЕТРОВ Рэм Викторович
ХАИТОВ Рахим Мусаевич
ХАИТОВ Муса Рахимович



**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Заведующий отделом 20

А.Л.Журавлев



Фармацевтическая противогерпетическая композиция

Изобретение относится к области биомолекулярной фармакологии, в частности к созданию новой фармацевтической противогерпетической композиции. Настоящая заявка является развитием ранее поданной заявки 2003131814.

В настоящее время известны следующие препараты против вируса герпеса: ацикловир, виразол, фоскарнет, видарабин и др. [1]. Однако химиотерапевтические средства не всегда достаточно эффективны, поскольку не обладают специфическим действием в отношении только вируса герпеса, в принципе полиактивны и могут быть использованы при других вирусных заболеваниях.

Специфической активностью в отношении вируса герпеса обладают соответствующие вакцины. Ряд противогерпетических вакцин, в том числе на основе инаktivированных вирионов, разработан, как в России, так и за рубежом, например, они описаны в патентах РФ № 2014084, 1994г., № 2085582, 1997г., № 2085583, 1997г., в патентах США №4816250, 1989г., № 5215745, 1993г., № 5602023, 1997г.

Хотя перечисленные в этих работах вакцины и являются специфическими и изготовлены на основе инаktivированных и ослабленных штаммов вируса герпеса, но не все из них пригодны для лечения человека. Для успешной борьбы с вирусом у высокоорганизованного организма необходимо учитывать гуморальные и клеточные факторы, состояние иммунной системы, степень поражения вирусом, стадию заболевания (латентная инфекция, обострение), психофизиологическое состояние человека.

Известные механизмы действия герпетического вируса на иммунокомпетентные клетки и иммунный статус в целом наводят на мысль о необходимости включения в противовирусные препараты соединений, специфически влияющих на иммунную систему, а также веществ, нормализующих клеточный метаболизм при поражении организма вирусом простого герпеса, особенно при вялотекущих, рецидивирующих и плохо поддающихся терапии, имеющих тенденцию к хронизации заболеваниях. Целесообразно включение в комплексную терапию иммунокомпетентных веществ, таких как интерфероны и антиоксиданты, как рекомендовано в наших предыдущих разработках (см. напр. патент РФ 2142816, 1999г.), где показана также одна из удобных для пациента лекарственных форм (в виде суппозитория). Эту разработку считаем наиболее близким аналогом настоящего изобретения. Несмотря на значительные преимущества вышеуказанного вакцинного препарата, в нем не учитываются некоторые важные аспекты состояния организма пациента, пораженного вирусом герпеса. У больных хроническими формами наблюдается нарушение клеточного и гуморального иммунитета, происходит

увеличенная секреция глюкокортикоидных гормонов, резкое нарушение обмена пораженных вирусом клеток и тканей.

Известно, что высшим живым существам иммунная система необходима для того, чтобы бороться с инфекционными болезнями, то есть с простейшими живыми организмами-патогенами : бактериями, микробами, грибами, вирусами и т.п. Есть ли иммунитет у беспозвоночных животных, например у насекомых? Поиски ответа на этот вопрос привели к открытию нового класса уникальных веществ. В 1980 году группе исследователей под руководством Ханса Бомана из Стокгольмского университета (Швеция), удалось установить следующее: гусенице шелкопряда *Hyalphora cecropia* сделали инъекцию раствора, зараженного бактериями, а затем собрали и проанализировали вещества, которые выделила инфицированная гусеница. В результате получено два новых химических соединения – пептидные молекулы, состоящие из 35-39 аминокислот, имеющих антимикробную активность. Их назвали цекропинами [2].

В принципе, антимикробные вещества, представляющие собой короткие молекулы из 24-40 аминокислот, известны давно. Более полувека назад были выделены антимикробные пептиды грамицидин и низин, которые широко используются в фармацевтической и пищевой промышленности. Давно описаны растительные антибактериальные пептиды и пептиды из пчелиного яда. Тем не менее открытие Бомана вызвало интерес. Во-первых, выделенные пептиды на первый взгляд очень напоминали давно известное вещество мелиттин, содержащееся в пчелином яде, но с одной небольшой разницей – в отличие от мелиттина, цекропины убивали клетки бактерий только типа *Escherichia coli* (так называемые грамотрицательные бактерии) и совершенно не действовали ни на другие микроорганизмы, ни на клетки высших организмов. Среди исследователей преобладало мнение, что антимикробные пептиды вырабатываются секреторными органами только низших животных, не имеющих развитой иммунной системы. Было показано, что и млекопитающие – кролики, коровы и даже люди – могут выделять похожие вещества. Причем происходит это преимущественно в области кишечника, респираторного тракта и мочеточников. Пептиды постоянно вырабатываются даже в спокойном состоянии организма, а при инфицировании или повреждении органов происходит всплеск их синтеза.

Антимикробные пептиды, хотя несколько уступают антибиотикам по эффективности, действуют намного быстрее и, что самое главное, уничтожают бактерии, устойчивые к известным антибиотикам. Однако применять в клинике в качестве антибиотиков и антигрибковых средств можно только те пептиды, которые не

гемолизуют клетки млекопитающих. Названные пептиды могут «расправляться» с вирусами различными способами. Во-первых, некоторые из них просто взаимодействуют с вирусом непосредственно, блокируя его активность. Таким способом они инактивируют вирусы например, стоматита и даже ВИЧ. Во-вторых, пептиды могут блокировать размножение вирионов ВИЧ в инфицированном организме. Так действуют цекропины и мелиттин [3].

Технической задачей настоящего изобретения является создание нового, более эффективного и прогрессивного комплексного препарата, который не только избирательно и сильно воздействовал бы на вирус простого герпеса, но и обеспечивал бы интенсивное иммуномодулирующее действие на организм в целом, а также нормализовал бы обмен веществ в пораженных вирусом клетках и тканях.

Поставленная задача решается тем, что вирионный вакцинный антигерпетический препарат, в котором содержатся вирусы простого герпеса серотипов 1 или 2, инаktivированные формалином или γ -излучением, и приемлемый физиологический раствор, дополнительно содержит полиоксидоний, а также валин, лизин, изолейцин, кроме того комбинацию, состоящую не менее, чем из 2-х аминокислот, выбранных из группы: фенилаланин, лейцин, аланин, треонин, гистидин, аргинин, метионин. Фармацевтическая композиция имеет следующее соотношение компонентов :

антигерпетический препарат – $10^6 - 10^7$ бляшкообразующих единиц/мл

полиоксидоний	—	0,03 – 0,06г
валин	—	0,18 – 0,25 г
лизин	—	0,15 – 0,30г
изолейцин	-	0,11 - 0,22г
комбинация из 2-х метаболических		
аминокислот	—	0,12 - 0,27 г
физиологически приемлемый раствор	—	до 100мл

Дополнительно композиция может содержать ряд вспомогательных веществ: твердых, мягких и жидких, а также их смесь.

Композиция дополнительно может содержать комбинацию из 2-3-х водо- и жирорастворимых витаминов, выбранных из группы: тиамин, рибофлавин, никотинамид, пиридоксин, аскорбиновая кислота ретинол, токоферол или их смеси в общем количестве в составе композиции от 0,05 до 3,5%.

Такой препарат пригоден при лечении простого герпеса 1 и 2 типов, для этого подбирают соответствующую каждому виду герпеса комбинацию аминокислот и витаминов, а дозу и кратность применения - в зависимости от состояния пациента.

Наши исследования показали, что наилучший эффект для испытуемых с различными формами герпеса является высокотехнологичный синтетический препарат полиоксидоний (ПО) [4].

В условиях *in vivo* ПО обладает более сложным и многогранным эффектом на иммунную систему. Так как развитие любого иммунного ответа начинается с клеток моноцитарно-макрофагальной системы, и так как цитокины, продуцируемые моноцитами/макрофагами, обладают плеiotропным эффектом, то усиление под влиянием ПО их функциональной активности ведет к активации и клеточного, и гуморального иммунитета. Так в частности, при введении ПО совместно с низкими дозами антигена происходит усиление синтеза антител к этому антигену в 5-10 раз по сравнению с контролем. Важно отметить, что такое усиление можно наблюдать у животных с генетически детерминированной слабой реакцией на данный антиген. Таким образом, ПО обладает способностью приводить в движение все факторы защиты организма от чужеродных агентов антигенной природы и это движение распространяется естественным путем так, как это происходит при развитии иммунного ответа в организме. Эти наблюдения позволили нам остановить свой выбор среди множества современных иммуномодуляторов, именно на полиоксидонии для его успешного использования в составе сложной фармацевтической антигерпетической композиции. Эмпирическим путем нам удалось установить, что весьма эффективными компонентами в составе композиции являются незаменимые аминокислоты валин и лизин, а также еще некоторые аминокислоты, которые приводят к ускорению эпителизации кожной ткани, пораженной вирусом, такая композиция, особенно с добавлением микроэлементов, которое усиливает иммунный ответ на введение препарата, позволяет использовать ее и для более эффективной борьбы с вирусными поражениями герпесом серотипов 1 и 2. Подробное описание влияния микроэлементов в иммунной системе приведено в заявке, поданной ранее (см. выше).

Следует отметить, что введение в композицию аминокислот (валин и лизин, кроме того комбинацию, состоящую не менее, чем из 2-х аминокислот, выбранных из группы: фенилаланин, лейцин, аланин, треонин, гистидин, аргинин, метионин) во всех предложенных нами сочетаниях ускоряло реэпителизацию пораженных тканей (от 15 до 30% по сравнению с прототипом) в зависимости от вида вируса.

Особое значение для настоящего изобретения имеет введение в состав композиции незаменимой аминокислоты - изолейцина.

Изолейцин обладает уникальным свойством, которое в составе антигерпетической вакцины использовано впервые — эта аминокислота, получаемая только извне (например, с

пищей) стимулирует выработку в организме человека (преимущественно в области кишечника) антимикробных пептидов, подобных цекропинам, которые способны уничтожать вирусы герпеса.

Изобретение иллюстрируется следующим

Наши многочисленные эксперименты на животных: кроликах и морских свинках показали, что добавлении в композицию изолейцина значительно увеличивает эффект заживления герпетических поражений в сравнении с использованием композиции без добавления именно этой аминокислоты. У кроликов на 10-12% ранее по времени наступает заживление при экспериментальном герпесном, кератите, а у морских свинок при экспериментальном генитальном герпесе - на 9 - 15% (в сравнении с нашей ранее заявленной работой).

Другие использованные нами аминокислоты обладают следующими свойствами, помимо общеизвестных, которые были учтены нами при выборе аминокислот для наших целей.

Гистидин - входит в состав карнозина и ансерина, играет важную роль в образовании гемоглобина, необходим для выработки эритроцитов. Способствует регулированию уровня сахара в крови и производству энергии.

Лейцин - необходим для роста и заживления костей, мышц. При его метаболизме высвобождается энергия, способствует стабилизации уровня сахара в крови. Обнаружено, что его дефицит может спровоцировать в некоторых случаях гипогликемию, задержку роста, уменьшение массы тела, изменения в почках и щитовидной железе.

Лизин - укрепляет иммунную систему, содействует росту костей и образованию коллагена, улучшает сосредоточенность, обладает прямой антигерпетической активностью. Недостаток в пище лизина приводит к нарушению кровообразования (уменьшается количество эритроцитов, уменьшается содержание в них гемоглобина). Дефицит может привести к истощению мышц, нарушению кальцификации костей, изменениям в печени и легких, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста.

Метионин - используется для синтеза холина, известен как «липотропный» агент, так как сокращает запас жиров в печени и организме в целом и понижает количество холестерина. Создает новую костную ткань, препятствует заболеваниям ногтей, защищает почки и является природным хелатирующим агентом для тяжелых металлов. Имеет большое значение для функций надпочечников и синтеза адреналина, что очень важно для регуляции обмена в пораженных вирусом клетках.

Фенилаланин - связан с функцией щитовидной железы и надпочечников, участвует в образовании ядра для синтеза тироксина - основного гормона щитовидной железы,

участвует в образовании адреналина. А организме может преобразовываться в тирозин, который используется для синтеза двух главных нейротрансмиттеров, дофамина и эпинефрина, регулирующих клеточный метаболизм на нейрогуморальном уровне. Эффективен в контроле болевых и зудовых ощущений. Кроме того, благодаря выделению холецистокинина, фенилаланин обладает действием, подавляющим аппетит.

Валин – при дефиците валина может повреждаться миелиновое покрытие нервных волокон и возникать отрицательный водородный баланс организма, что чрезвычайно опасно для пациентов, пораженных вирусной инфекцией.

Аланин – укрепляет иммунную систему, участвует в метаболизме глюкозы.

Аргинин – недостаток может вызывать выпадению волос, запоры, болезни печени и медленное заживление ран, в том числе, вызванных поражением вирусными токсинами.

Важными дополнениями настоящего изобретения являются различные лекарственные формы, в виде которых наша композиция может быть практически использована.

Композицию готовят стандартными методами при помощи следующих приемов:

Композиция, составленная в основном при использовании твердых носителей, в конечной форме представляет собой таблетку, драже, гранулу, саше или порошок, помещенный в капсулу. Композиция, составленная в основном при использовании жидких носителей, в конечном продукте представляет собой раствор, гель, эмульсию, суспензию, микстуру, сироп или линимент. Композиция, составленная в основном при использовании мягких носителей, представляет собой, мазь, крем, пасту, суппозиторий, имплантант или жевательную таблетку, или пастилку.

Композиция содержит активные компоненты, вспомогательные вещества, необходимые для приготовления той или иной фармацевтической формы, смешанные по стандартной технологии, и дополнительно содержит 2-3 микроэлемента, выбранных из группы: цинк, хром, селен и никель. Набор микроэлементов в виде растворимых хелатных форм вводят в состав лекарственной формы в количестве 0,01-0,08 % на ее общую массу.

Фармацевтическая противогерпетическая композиция может быть использована путем введения ее в организм, пораженный вирусом герпеса, в эффективной дозе в виде подходящей лекарственной формы подходящим путем, выбранным из группы: перорально, сублингвально, интраназально, ректально, вагинально, парентерально, субконъюнктивально.

Далее поясняется каким образом на основе нашей композиции можно приготовить различные фармацевтические формы, пригодные для использования.

ПРИМЕР 1

Таблетки – дозированная лекарственная форма, получаемая прессованием активных и вспомогательных веществ, предназначенная для внутреннего, наружного, сублингвального, имплантационного или парентерального применения. К этой же группе твердых лекарственных форм можно отнести и гранулы. Гранулы – лекарственная форма для внутреннего применения в виде крупинок круглой, цилиндрической или неправильной формы, содержащих смесь активных компонентов и вспомогательных веществ. Гранулы могут быть покрыты оболочками.

В качестве вспомогательных веществ можно использовать альгиновую кислоту и ее натриевую соль, ацетилцеллюлозу, ацетилфталилцеллюлозу и ее натриевую соль, аэросил, воду, воск, глицоль, глюкозу, декстрин, желатин, каолин, карбоксиметилцеллюлозу (КМЦ) и ее натриевую соль, кислоту винную, кислоту лимонную, кислоту стеариновую и ее кальциевую и магниевую соли, крахмал, магния карбонат, магния окись, маннит, масло вазелиновое, масло растительное, метилцеллюлозу, микрокристаллическую целлюлозу (МКЦ), муку пшеничную, натрия гидрокарбонат, натрия хлорид, оксипропилцеллюлозу, оксипропилметилцеллюлозу, поливинилпирролидон (ПВП), полиэтиленгликоль (ПЭГ), природные камеди, руберозум, сахар, сахар молочный, сорбит, твин-80, титана двуокись, тропеолин 0, флаворозум, церулезум, этилцеллюлозу, шеллак и другие вещества.

Можно изготовить таблетки для различного способа их применения :

1. Пероральные таблетки, где активные вещества высвобождаются в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ): гастросолюбильные (растворимые в желудке), энтеросолюбильные (растворимые в кишечнике), дульциблетте – жевательные таблетки (усваиваемые, начиная с ротовой полости), сеулиблетте- (защечные), сублингвальные (подъязычные), иргиблетте – таблетки – навески.
2. Инъектабулетте – это асептически приготовленные таблетки, которые растворяют в асептически приготовленном растворе. Таблетки имеют индивидуальную упаковку во флаконах. Прикладывают ампулы с растворителем.
1. 3. Имплантабулетте – таблетки для имплантирования (п/кожу, в/мышечно). Рассасываются в течение 6 -12 месяцев. Таблетки должны быть стерильны, в индивидуальной упаковке. Получение таблеток – это уплотнение сыпучего материала (берут навеску сухих ингредиентов нашей композиции), вносят необходимые вспомогательные вещества и прессуют до образования конечного продукта – таблетки, которая обладает прочностью, пористостью, плотностью,

влагопроницаемостью. Таблетки и гранулы могут содержать дополнительные вспомогательные вещества.

СКЛЕИВАЮЩИЕ ВЕЩЕСТВА

- крахмальный клейстер 3 – 15 %, сахарный сироп - до 64%, растворы камедей, желатин 5 – 10%, Na КМЦ - 1% раствор.

- этилцеллолоза 4 – 8 % раствор, гидроксипропилцеллолоза, зеин 5% раствор, ПВП, раствор - до 10%, полиэтиленгликоль (ММ. 4000, 6000) 1 – 3, 5% растворы.

Для таблеток и гранул используют следующие красящие вещества:

Индиго, Красный 2С, тропеолин 00, эозин, руберозум, каротин, хлорофилл, эритрозин, амиринт.

В составе таблеток и гранул могут быть пролонгаторы, которые обеспечивают действие активной композиции до 24 часов:

- монодистеарин, монодиглицериды, белый воск, пальмовое масло, фталат целлолозы, парафин, 3-лаурин, масло подсолнечное.

Кроме того, твердые лекарственные формы могут содержать РАЗБАВИТЕЛИ, - глюкоза, сахароза, лактоза, крахмал, декстрин, глицин, основной карбонат магния, кальция сульфат, фосфат, мочевины, а также многоатомные спирты: маннит, ксилит, МКЦ.

Таблетки и гранулы могут содержать РАЗРЫХЛИТЕЛИ, которые:

- обеспечивают быстрое механическое разрушение таблеток при контакте с жидкостями, т.к. увеличивают суммарную поверхность контакта жидкой фазы и твердого тела. Увеличивает всасывание активных компонентов. По механическому действию делятся на: газообразующие, набухающие, улучшающие смачиваемость и водопроницаемость таблеток.

Газообразующие – действуют при контакте с водой, идет реакция взаимодействия таблетки с водой и выделяются газы, которые разрывают твердую лекарственную форму (например, наполнитель - смесь виннокаменной кислоты и натрия карбоната или кальция карбоната).

Набухающие – набухание при контакте с водой. Амилопектин, агар-агар, альгиновая кислота, желатин, производные целлолозы (МКЦ, Na МКЦ, аэросил).

Вещества, улучшающие смачиваемость и водопроницаемость: Неиногенные ПАВ – адсорбируются на частицах, Твин-80 (не более 1%), крахмал, а также смеси: крахмал (засасывает воду) + NaМКЦ (набухает).

Таблетки могут содержать СКОЛЬЗЯЩИЕ ВЕЩЕСТВА

- тальк, тонкоизмельченный высушенный крахмал, обезжиренный молочный порошок, ПЭГ(М.М.400 – 600), аэросил (диаметр частиц 4 – 40 нм), талькумин, Противоприлипающие (смазывающие) вещества - это гидрофобные вещества, снижают трение на поверхности частиц. Они увеличивают время распадаемости таблеток, т.к. при повышении давления они плавятся и образуют пленки. К ним относятся: стеариновая кислота и ее соли, твердые парафины, жиры, вазелин, церезин, силиконы (не более 1%). Комбинированного действия: (тальк + стеарат кальция).

ПРИМЕР 2

Капсулы – дозированная лекарственная форма, состоящая из лекарственного средства, заключенного в оболочку. Капсулы предназначены для приема внутрь, а также для ректального и вагинального способов введения. Различают два типа капсул: твердые, с крышечками (Capsulae durae operculatae) и мягкие, с цельной оболочкой (Capsulae molles). Для получения капсульной оболочки используют желатин, воду, а также различные вспомогательные вещества (глицерин, сорбит, сахар, двуокись титана, кислотный красный 2С, тропеолин О, метабисульфит натрия или калия, нипагин и другие) разрешенные к медицинскому применению. Содержимое капсул состоит из активных компонентов композиции с возможным введением различных вспомогательных веществ, разрешенных к медицинскому применению. Содержимое капсулы может быть твердым, жидким или пастообразным. Капсулы должны иметь гладкую поверхность без повреждений и видимых воздушных и механических включений.

Твердые капсулы в зависимости от вместимости изготавливают восьми номеров – от 000 (наибольшего размера) до 5 (наименьшего размера), см таблицу.

Таблица

Номер	000	00	0	1	2	3	4	5
Средняя вместимость капсул, мл	1,37	0,95	0,68	0,5	0,37	0,3	0,21	0,13

Мягкие капсулы могут иметь сферическую, яйцевидную, продолговатую или цилиндрическую форму с полусферическими концами, со швом и без шва. Капсулы могут быть различных размеров, вместимостью до 1,5 мл. Для нашей композиции

оптимально 0,5 – 1,2 мл. Оболочка мягких капсул может быть жесткой или эластичной в зависимости от целей использования капсулы.

ПРИМЕР 3

Капли глазные – лекарственная форма, предназначенная для инстилляций в глаз. Капли глазные должны быть изотоничны со слезной жидкостью. В качестве стабилизаторов, консервантов, пролонгаторов и других вспомогательных веществ используют : натрия хлорид, натрия сульфат, натрия нитрат, натрия метабисульфит, натрия тиосульфат, натрия фосфорнокислые соли одно- и двузамещенные, кислоту борную, кислоту сорбиновую, нипагин, производные целлюлозы и другие. Капли глазные должны приготавливаться в асептических условиях и быть стерильными.

ПРИМЕР 4.

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ПАРЕНТЕРАЛЬНОГО ПРИМЕНЕНИЯ

К лекарственным средствам для парентерального применения относятся стерильные водные и неводные растворы, суспензии, эмульсии и сухие твердые вещества (порошки, пористые массы, таблетки), которые растворяют в стерильном растворителе непосредственно перед введением. В качестве растворителей применяют воду для инъекций, жирные масла, этилолеат. В составе комплексного растворителя могут быть использованы спирт этиловый, глицерин, пропиленгликоль, полиэтиленоксид 400, бензилбензоат, бензиловый спирт и другие растворители.

ПРИМЕР 5

Мазь – мягкая лекарственная форма, предназначенная для нанесения на кожу, раны или слизистые оболочки. Мазь состоит из основы и фармкомпозиции, равномерно в основе распределенной. Для приготовления мази с нашей композицией используют разрешенные к медицинскому применению основы: липофильные – углеводородные (вазелин, сплавы углеводородов), жировые (природные, гидрогенизированные жиры и их сплав с растительными маслами и жироподобными веществами), силиконовые и другие; гидрофильные – гели высокомолекулярных углеводов и белков (эфиры целлюлозы, крахмала, желатина, агара), гели неорганических веществ (бентонита), гели синтетических высокомолекулярных соединений (полиэтиленоксида, поливинилпирролидона, полиакриламида) и другие ; гидрофильно-липофильные - безводные сплавы липофильных основ с эмульгаторами (сплав вазелина ланолином или другими эмульгаторами), эмульсионные основы типа вода/масло (сплав вазелина с водным ланолином, консистентная эмульсия вода/вазелин и другие) и масло/вода (в качестве эмульгаторов используют натриевые, калиевые, триэтаноламинные соли жирные кислот, твин-80) и другие. В мази могут

быть введены консерванты. Поверхностно-активные вещества и другие вспомогательные вещества, разрешенные к медицинскому применению.

ПРИМЕР 6

Пластыри – лекарственная форма для наружного применения, обладающая способностью прилипать к коже. Пластырь оказывают действие на кожу, подкожные ткани, а в нашем случае и общее воздействие на организм. Пластырь может быть в виде пластичной массы на подложке и без нее или в виде закрепленной на липкой ленте прокладки с составом из нашей композиции. В состав пластырной массы в качестве вспомогательных веществ могут входить разрешенные к медицинскому применению натуральный или синтетический каучуки, их смеси, а также другие полимеры, жироподобные вещества, природные масла, наполнители и антиоксиданты. Пластырная масса по внешнему виду представляет собой однородную смесь, плотную при комнатной температуре и размягчающуюся при температуре тела.

ПРИМЕР 7

Порошки – твердая лекарственная форма для внутреннего и наружного применения, состоящая из измельченных веществ нашей композиции и обладающая свойством сыпучести. Различают порошки разделенные на отдельные дозы и неразделенные.

Порошок из нашей композиции относится к сложным, его готовят с учетом свойств ингредиентов и их количеств. При наличии в составе сложного порошка ингредиентов в разных количествах смешение начинают с веществ, входящих в меньших количествах, постепенно добавляя остальные ингредиенты.

ПРИМЕР 8

Сиропы – концентрированные водные растворы сахарозы, которые могут содержать лекарственные вещества, фруктовые пищевые экстракты. Сиропы представляют собой густые, прозрачные жидкости, имеющие в зависимости от состава характерный вкус и запах. Сиропы готовят растворением сахара при нагревании в воде или в извлечениях из растительного сырья. Лекарственные сиропы получают также путем добавления лекарственных компонентов к сахарному сиропу. Полученные сиропы фильтруют и разливают в сухие стерильные сосуды. При необходимости к сиропам добавляют консерванты (спирт, нипагин, кислоту сорбиновую, нипазол) или другие консервирующие вещества, разрешенные к медицинскому применению.

ПРИМЕР 9

Суппозитории – твердые при комнатной температуре и расплавляющиеся при температуре тела дозированные лекарственные формы. Суппозитории применяют для введения в полости тела. Различают суппозитории ректальные (свечи) – *Suppositoria rectalia*; вагинальные – *Suppositoria vaginalia* и палочки – *bacilli*. Ректальные суппозитории могут иметь форму конуса, цилиндра с заостренным концом или иную форму. Вагинальные суппозитории могут быть сферическими (шарики) – *globuli*; яйцевидными – *ovula* или в виде плоского тела с закругленным концом (пессарий) – *pessaria*. В качестве липофильных основ для изготовления суппозиторий применяют масло какао, сплавы масла какао с парафином и гидрогенизированными жирами, растительные и животные гидрогенизированные жиры, твердый жир, ланоль, сплавы гидрогенизированных жиров с воском, твердым парафином и другие основы, разрешенные для медицинского применения. В качестве гидрофильных основ используют желатино-глицериновые гели, сплавы полиэтиленоксидов с различными молекулярными массами и другие вещества, разрешенные для медицинского применения. Желатино-глицериновую основу изготавливают из желатина медицинского, глицерина и воды. При изготовлении суппозиторий могут применяться бутилокситулол, бутилоксианизол, лимонная кислота, эмульгатор №1; эмульгатор Т-1, эмульгатор Т-2, твин-80, спирты шерстного воска, аэросил и другие вспомогательные вещества, разрешенные для медицинского применения. Активные компоненты при необходимости измельчают, просеивают, смешивают с основой непосредственно или после растворения или растирания с небольшим количеством воды, глицерина, вазелинового масла или другого подходящего растворителя. Подробно способ получения одного из возможных видов суппозиторий с использованием нашей композиции изложен в ранее поданной заявке №2003131814.

ПРИМЕР 10

Суспензии – жидкая лекарственная форма, содержащая в качестве дисперсной фазы одно или несколько измельченных порошкообразных лекарственных веществ, распределенных в жидкой дисперсионной среде. Различают суспензии для внутреннего, наружного и парентерального применения. Суспензии для парентерального применения вводят только внутримышечно.

ПРИМЕР 11

Эмульсии – однородная по внешнему виду лекарственная форма, состоящая из взаимно нерастворимых тонко диспергированных жидкостей, предназначенная для

внутреннего, наружного или парентерального применения. Эмульсии, как правило, стабилизированы эмульгаторами. В эмульсии используют персиковое, оливковое или подсолнечное масло.

Изобретение подтверждается следующими результатами.

ПРИМЕР 12 Результаты испытания различных форм на группе из 152 экспериментальных животных (герпесный конъюнктивит кроликов, генитальный герпес у морских свинок) показали, что использование нового препарата не только активизировало иммунитет, но позволило значительно продлить период ремиссии, ускорить процесс реэпителизации и заживления кожи и слизистых тканей, а в некоторых случаях практически добиться излечения заболевания у отдельных индивидуумов (15% из всех испытуемых хронической формой заболевания). По нашему мнению, немаловажную роль в этом результате сыграло включение в состав лекформы жизненно важных инградиентов, регулирующих обменные процессы на всех уровнях, а именно: полиоксидония, валина, лизина, изолейцина, витаминов всех групп, а также набора микроэлементов из группы: цинк, хром, селен и никель.

ПРИМЕР 13 Основные показатели эффективности. Время достижения местного выздоровления (полная реэпителизация) сократилось на 20-35%, длительность ремиссии увеличилась в среднем до 7,5 мес., отсутствие вируса в мазке (ПЦР-диагностика) в 99,7% случаев, активация противовирусного иммунитета, практически полное излечение в 15% наблюдений за животными (у животных с хроническими формами).

Благодаря созданию новой высокоиммуногенной композиции, влияющей на метаболизм пораженной клетки и выработку здоровыми клетками антигерпесных токсинов, сохраняются антигенность и стабильность специфической активности препарата, усиливается не только противовирусные свойства, но повышается и пролонгируется сопротивляемость организма при острой и даже хронической инфекции.

Литература

1. Д.А.Харкевич «Фармакология», ГЭОТАР-МЕД, 2002г., стр.549-550.
2. Horwitz A.H., Williams R.E., Liu P.-S., Nadell R. «Antimicrob. Agents Chemother.», 1999, 43, 2314-2316
3. Хаитов Р.М. «Иммуногенетика и иммунология: резистентность к инфекции», Ташкент, 1991
4. Петров Р.В., Хаитов Р.М. Вакцины нового поколения на основе синтетических полионосов: история создания, феноменология и механизмы действия, внедрение в практику. International journal on immunorehabilitation. — 1999, N11, p. 13 – 36.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая противогерпетическая композиция, включающая вирионный вакцинный антигерпетический препарат, в котором содержатся вирусы простого герпеса серотипов 1 или 2, инаktivированные формалином или γ -излучением, иммунокомпетентное вещество и физиологически приемлемый раствор, отличающаяся тем, что содержит полиоксидоний, валин, лизин и изолейцин, а также комбинацию, состоящую не менее, чем из 2-х аминокислот, выбранных из группы: фенилаланин, лейцин, аланин, треонин, гистидин, аргинин, метионин при следующем соотношении компонентов:

антигерпетический препарат — $10^6 - 10^7$ бляшкообразующих единиц /мл

полиоксидоний	-	0,03 — 0,06 г
валин	-	0,18 — 0,25 г
лизин	-	0,15 — 0,30 г
изолейцин	-	0,11 — 0,22 г
комбинация из метаболических аминокислот	-	0,12 — 0,27 г
физиологически приемлемый раствор	-	до 100 мл

2. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что может быть выполнена в виде лекарственной формы, которая дополнительно содержит вспомогательные вещества: твердые, мягкие, жидкие или их смеси.
3. Композиция по п.2, отличающаяся тем, что при использовании в основном твердых вспомогательных веществ лекарственная форма представляет собой таблетку, драже, гранулу, саше или порошок, помещенный в капсулу.
4. Композиция по п.2, отличающаяся тем, что при использовании в основном жидких вспомогательных веществ лекарственная форма представляет собой раствор, гель, эмульсию, суспензию, сироп или линимент.
5. Композиция по п.2, отличающаяся тем, что при использовании в основном мягких вспомогательных веществ или смеси вспомогательных веществ конечный продукт представляет собой

мазь, крем, пасту, суппозиторий, пастилку, пластырь, имплантируемую или жевательную таблетку.

6. Композиция по п.1 или 2, отличающаяся тем, что может дополнительно содержать один или несколько микроэлементов (МЭ), выбранных из группы: цинк, хром, селен и никель.

7. Композиция по п.6, отличающаяся тем, что дополнительно содержит МЭ в виде растворимых хелатных форм в количестве 0,01-0,08 % на общую массу композиции.

8. Композиция по п. 1, 2, отличающаяся тем, что в организм она может быть введена в эффективной дозе путем, выбранным из группы: наружно, внутренне, парентерально, сублингвально, интраназально, ректально, вагинально, субконъюнктивально.

Фармацевтическая противогерпетическая композиция

Реферат

Изобретение относится к области биомолекулярной фармакологии. Сущность его составляет фармацевтическая противогерпетическая композиция, включающая вирионный вакцинный антигерпетический препарат, в котором содержатся вирусы простого герпеса серотипов 1 или 2 инаktivированные формалином или γ -излучением, иммунокомпетентное вещество и фармацевтически приемлемый носитель, при этом она содержит полиоксидоний, валин, лизин и изолейцин, а также комбинацию, состоящую не менее, чем из 2-х аминокислот, выбранных из группы: фенилаланин, лейцин, аланин, треонин, гистидин, аргинин, метионин. При использовании в основном твердого носителя конечная форма композиции представляет собой таблетку, драже, гранулу, саше или порошок, помещенный в капсулу. При использовании в основном жидкого носителя конечный продукт композиции представляет собой раствор, гель, эмульсию, суспензию, сироп или линимент, при использовании в основном мягкого носителя конечный продукт представляет собой мазь, крем, пасту, суппозиторий, имплантант или жевательную таблетку, или пастилку. Композиция может содержать один или несколько микроэлементов (МЭ), выбранных из группы: цинк, хром, селен и никель. В организм она может быть введена в эффективной дозе в виде приемлемой формы подходящим путем, выбранным из группы: наружно, внутренне, сублингвально, интраназально, ректально, вагинально, парентерально, субконъюнктивально.

Референт

И.Ф.Баринский